

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click **Display Selected**.
- To print/save clean copies of selected records from browser click **Print/Save Selected**.
- To have records sent as hardcopy or via email, click **Send Results**.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<b>Format</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	<b>Print/Save Selected</b>	<b>Display Selected</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Full</span>

1. ☒ 18/19/1

004314446

WPI Acc No: 1985-141324/198524

XRAM Acc No: C85-061607

XRPX Acc No: N85-106482

**Synthetic vascular grafts with sustained drug release -  
comprising tubular substrate coated with mixt. of collagen, drug and  
plasticiser**

Patent Assignee: MEADOX MED INC (MEDX ); MEADOX MEDICALS INC (MEDX )

Inventor: CHVAPIL M; HOFFMAN H; SCHANKEREL K; SCHANKERELI K; HOFFMANN H

Number of Countries: 012 Number of Patents: 019

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
BE 901611	A	19850517	BE 901611	A	19850130	198524 B
DE 3503126	A	19850801	DE 3503126	A	19850130	198532
GB 2153235	A	19850821	GB 852156	A	19850129	198534
FR 2558720	A	19850802	FR 851219	A	19850129	198537
NL 8500239	A	19850816	NL 85239	A	19850129	198537
AU 8538196	A	19850808				198539
SE 8500422	A	19850902				198547
JP 61092672	A	19860510	JP 8514591	A	19850130	198625
GB 2187192	A	19870903	GB 878756	A	19870413	198735
GB 2153235	B	19881214	GB 878756	A	19870000	198850
GB 2187192	B	19881214				198850
CA 1250235	A	19890221				198913
CH 670380	A	19890615				198930
SE 464009	B	19910225				199111
IL 74180	A	19920621	IL 74180	A	19850128	199234
US 5197977	A	19930330	US 84575091	A	19840130	199315
			US 8751188	A	19870514	
			US 89455866	A	19891221	
			US 91680029	A	19910328	
			US 92877344	A	19920430	
JP 94036817	B2	19940518	JP 8514591	A	19850130	199418
DE 3503126	C2	19960515	DE 3503126	A	19850130	199624
NL 193263	B	19990104	NL 85239	A	19850129	199908

Priority Applications (No Type Date): US 84575091 A 19840130; US 8751188 A 19870514; US 89455866 A 19891221; US 91680029 A 19910328; US 92877344 A 19920430

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
BE 901611	A		19		
US 5197977	A		8	B61F-002/06	Cont of application US 84575091 Cont of application US 8751188 Cont of application US 89455866 Cont of application US 91680029
JP 94036817	B2		7	A61L-027/00	Based on patent JP 61092672
DE 3503126	C2		9	A61L-027/00	
IL 74180	A			A61F-002/06	

NL 193263 B A61F-002/06

Abstract (Basic): BE 901611 A

Synthetic vascular grafts comprise a tubular, flexible, porous substrate coated, at least on the inside, with crosslinked collagen fibres complexed with a drug and mixed with a plasticiser to make the graft flexible and impermeable to blood and to provide sustained release of the drug after insertion to the body.

The substrate is a polyethylene terephthalate hose (see US 3805301 or 4047252) and is coated with at least 5 layers of an aq. paste contg. 0.5-5.9 (esp. 1.5-4) wt.% collagen fibres and 4-12 (esp. 6-10) wt.% plasticiser, esp. sorbitol or glycerol. The layers are dried between applications and are finally crosslinked with HCHO vapour.

0/5

Abstract (Equivalent): GB 2187192 B

A slurry for forming a drug delivery blood-tight synthetic vascular graft comprising 0.5 to 5.0 percent by weight of collagen fibrils complexed with at least an effective amount of a drug material, 4.0 to 12.0 percent by weight of plasticiser and the balance water.

GB 2153235 B

A synthetic vascular graft comprising; a tubular flexible porous graft substrate of a synthetic fibre having a porosity of less than about 3,000 ml/min-cm<sup>2</sup> (purified water at 120 mm Hg); the graft substrate having on the inner surface and extending through the porous substrate to the outer surface cross-linked collagen fibrils complexed with an effective amount of a drug and admixed with a plasticiser for rendering the graft blood tight and flexible and providing for sustained release of the drug portion of the complex after implantation.

Abstract (Equivalent): US 5197977 A

Synthetic vascular graft comprises a tubular flexible porous graft substrate of synthetic fibre of porosity less than 3000 ml. per min. sq. cm. (purified water at 120 mmHg).

Graft substrate has a cross-linked water-insoluble plasticiser on its inner surface and extending through the porous substrate to the outer surface, such that graft is rendered blood-tight and flexible. Collagen fibrils are applied by application of an aq. slurry of it, which has been massaged through it, dried and crosslinked.

ADVANTAGE - Sustained release of drug portion of the complex is obtd. after implementation. (Dwg.1/4)

Title Terms: SYNTHETIC; VASCULAR; GRAFT; SUSTAINED; DRUG; RELEASE; COMPRISE ; TUBE; SUBSTRATE; COATING; MIXTURE; COLLAGEN; DRUG; PLASTICISED

Derwent Class: A96; B07; D22; P32; P34; Q21

International Patent Class (Main): A61F-002/06; A61L-027/00; B61F-002/06

International Patent Class (Additional): A61F-001/00; A61F-002/04;

A61K-009/00; A61K-031/54; A61K-037/12; A61K-047/00; A61L-015/32;

A61L-033/00; A61M-037/00

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): A03-C01; A05-E04E; A08-P01; A12-B07C; A12-V01;

A12-V02; B02-C02; B04-B04A; B04-C03B; B11-C04A; B12-A01; B12-A02; B12-H02 ; B12-M10; D09-C01

Plasdoc Codes (KS): 0036 0231 3178 1319 1462 1986 2020 2231 2236 2300 2386

2398 2425 2434 2437 2502 2518 2524 2534 2628 2653 3255 2723 2726 2765

2766

Polymer Fragment Codes (PF):

\*001\* 014 04- 143 144 155 163 166 169 170 171 231 246 256 315 330 341 397  
402 408 409 43& 431 435 440 443 45- 473 477 48- 481 489 497 525 540  
551 560 566 57& 575 595 645 662 674 681

Chemical Fragment Codes (M1):

\*01\* G013 G019 G100 H4 H401 H481 H8 J0 J014 J1 J131 J2 J232 M280 M312

M323 M332 M342 M383 M393 M423 M431 M510 M520 M533 M540 M782 M903  
M910 R046 R052 V0 V743  
\*06\* M423 M431 M782 M903 R046 R052 V752  
\*07\* C316 J0 J011 J111 K0 K3 K340 K4 K421 M423 M431 M782 M903 M910 P813  
R046 R052 V0 V732  
Chemical Fragment Codes (M2):  
\*02\* H4 H405 H484 H8 K0 L8 L814 L821 L833 M280 M315 M321 M332 M344 M383  
M391 M416 M431 M620 M782 M903 M910 Q614 R046 R052  
\*03\* H4 H403 H483 H8 M280 M313 M321 M332 M343 M383 M391 M416 M431 M620  
M782 M903 M910 Q614 R046 R052  
\*04\* G020 G031 G035 G037 G038 G039 G060 G420 H1 H103 H161 H4 H403 H404  
H441 H462 H463 H8 J0 J011 J3 J351 J5 J563 M210 M211 M240 M273 M281  
M282 M320 M414 M431 M510 M520 M531 M540 M782 M903 M910 P220 P241  
R046 R052 V0 V201  
\*05\* D013 D019 E680 G010 G100 H1 H100 H181 H6 H602 H621 J0 J012 J1 J111  
J3 J321 J5 J521 L9 L941 M280 M311 M321 M343 M349 M371 M391 M412 M431  
M511 M520 M531 M540 M782 M903 P220 R046 R052 V0 V031  
Chemical Fragment Codes (M6):  
\*08\* M903 Q614 R046 R052 R220 R313 R410  
Derwent Registry Numbers: 0001-U; 0032-U; 0113-U; 0210-U; 0464-U; 1867-U;  
2038-U

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

✓ Select All	Print/Save Selected	Send Results	Display Selected	<b>Format</b>
✗ Clear Selections				Full

© 2001 The Dialog Corporation plc

⑬ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3503 126 A1**

⑤ Int. Cl. 4:  
**A61L 27/00**  
A 61 F 2/04

⑳ Aktenzeichen: P 35 03 126.3  
㉑ Anmeldetag: 30. 1. 85  
㉒ Offenlegungstag: 1. 8. 85

DE 3503 126 A1

③① Unionspriorität: ③② ③③ ③①  
30.01.84 US 06/575,091

⑦① Anmelder:  
Meadox Medicals, Inc., Oakland, N.J., US

⑦④ Vertreter:  
Weickmann, H., Dipl.-Ing.; Fincke, K., Dipl.-Phys.  
Dr.; Weickmann, F., Dipl.-Ing.; Huber, B.,  
Dipl.-Chem.; Liska, H., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.; Prechtel,  
J., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

⑦② Erfinder:

Hoffman jun., Harmon, Wyckhoff, N.J., US;  
Schankereili, Kemal, Stillwater, Minn., US; Chvapil,  
Milos, Tucson, Ariz., US

*muß besprochen werden*  
*Lita S. H.*  
*2.10.85 Heme*

⑤④ Arzneimittel abgebender kollagenbeschichteter synthetischer Gefäßersatz

Es wird ein synthetischer Gefäßersatz beschrieben, der aus einem rohrförmigen flexiblen porösen Träger besteht, der auf mindestens der inneren Oberfläche eine vernetzte Beschichtung aus mit einer wirksamen Menge eines Arzneimittelwirkstoffes komplexierten und mit einem Weichmacher vermischten Kollagenfibrillen aufweist. Die Wirkstoffe des Kollagen-Wirkstoff-Komplexes sind z. B. antithrombische Wirkstoffe, antibakterielle Wirkstoffe, antimikrobielle Wirkstoffe, fungizide Wirkstoffe und dergl., die aus dem synthetischen Gefäßersatz nach der Implantation freigesetzt werden können.

DE 3503 126 A1

PATENTANWÄLTE

DIPL.-ING. H. WEICKMANN, DIPL.-PHYS. DR. K. FINCKE  
DIPL.-ING. F. A. WEICKMANN, DIPL.-CHEM. B. HUBER  
DR.-ING. H. LISKA, DIPL.-PHYS. DR. J. PRECHTEL

3503126

30. Jan. 1985

8000 MÜNCHEN 86

POSTFACH 860 820

MOHLSTRASSE 22

TELEFON (0 89) 98 03 52

TELEX 5 22 621

TELEGRAMM PATENTWEICKMANN MÜNCHEN

MEADOX MEDICALS, INC.

103 Bauer Drive

Oakland, New Jersey 07436

U S A

Arzneimittel abgebender kollagenbeschichteter  
synthetischer Gefäßersatz

### Patentansprüche

1. Synthetischer Gefäßersatz enthaltend:

einen röhrenförmigen flexiblen porösen Träger, der an  
mindestens der inneren Oberfläche einen vernetzten Über-  
zug von Kollagenfibrillen aufweist, die mit einer wirk-  
samen Menge eines Arzneimittels komplex gebunden sind,  
und mit einem Weichmacher vermischt sind, um den Ersatz  
blutdicht und flexibel zu halten, und eine anhaltende  
Freigabe des Arzneimittelanteils aus dem Komplex nach  
der Implantation ermöglichen.

2. Gefäßersatz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß der Arzneimittelanteil des Komplexes ein pharmazeuti-  
scher Wirkstoff ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend

- 1 aus antimikrobiellen Wirkstoffen, antibakteriellen  
Wirkstoffen, fungiziden Wirkstoffen, antithrombogenen  
Wirkstoffen, das Zellwachstum fördernden Wirkstoffen  
und Mischungen davon.
- 5
3. Gefäßersatz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß sowohl die innere als auch äußere Oberfläche des  
Ersatzes mit dem Kollagenfibrillen-Wirkstoff-Komplex  
beschichtet sind.
- 10
4. Gefäßersatz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  
der Überzug des Kollagenfibrill-Wirkstoff-Komplexes  
aus mindestens drei Schichten besteht, die durch Abschei-  
dung einer wässrigen Aufschlammung von Kollagenfibrillen  
15 gebildet sind, zwischen den Applikationen getrocknet  
wurden und nach der Applikation der letzten Schicht ver-  
netzt wurden.
5. Gefäßersatz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  
20 der poröse Träger Polyäthylenterephthalat ist.
6. Gefäßersatz nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß  
der poröse Träger gewirkt ist.
- 25 7. Gefäßersatz nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß  
der poröse Träger gewebt ist.
8. Gefäßersatz nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß  
die innere und äußere Oberfläche des Trägers eine  
30 Velouroberfläche besitzt.
9. Gefäßersatz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  
der Kollagenfibrill-Wirkstoff-Komplex durch Inkontakt-  
bringen mit Formaldehyddampf vernetzt ist.

- 1 10. Gefäßersatz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Weichmacher ein biologisch verträgliches, mehrere Hydroxylgruppen enthaltendes Material ist.
- 5 11. Gefäßersatz nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Weichmacher Sorbit ist.
12. Gefäßersatz nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Weichmacher Glyzerin ist.
- 10 13. Verfahren zur Herstellung eines ein Arzneimittel abgebenden kollagenbeschichteten synthetischen Gefäßersatzes, gekennzeichnet durch die Verfahrensstufen:  
Bereitstellen eines porösen röhrenförmigen flexiblen synthetischen Trägers;  
15 Aufbringen einer wässrigen Aufschlammung eines Komplexes von Kollagenfibrillen mit einem Arzneimittelwirkstoff auf die Oberfläche des Trägers;  
Einmassieren der Aufschlammung in den Träger, um eine  
20 innige Vermischung des Kollagenfibrill-Komplexes in die poröse Struktur des Trägers sicherzustellen;  
Trocknen der Kollagenbeschichtung;  
Vernetzen der Kollagenbeschichtung durch Inkontaktbringen mit Formaldehyddampf; und  
25 Vakuumtrocknen zur Entfernung überschüssigen Formaldehyds.
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Stufen des Aufbringens einer wässrigen Aufschlammung von Kollagenfibrillen auf den Träger, Einmassieren und Trocknen mindestens drei Mal wiederholt werden.  
30
15. Aufschlammung zur Bildung eines einen Arzneimittelwirkstoff abgebenden blutdichten synthetischen Gefäßersatzes, dadurch gekennzeichnet, daß dieser ca.0,5 bis 5,9 % Kollagenfibrillen, die mit mindestens einer wirksamen Menge eines Arzneimittelwirkstoffes komplexiert sind,  
35

1      4,0 bis 12,0 % Weichmacher (Prozentangaben in Gew.-%)  
und als Rest Wasser enthält.

16. Synthetischer Gefäßersatz enthaltend:

5      einen röhrenförmigen flexiblen porösen Polyäthylen-  
terephthalatträger, dessen innere Oberfläche einen  
Überzug von mindestens fünf Schichten von vernetzten  
Kollagenfibrillen, die mit einem Arzneimittelwirkstoff  
komplexiert und mit einem Weichmacher vermischt sind,  
10     besitzt, wobei jede Schicht aus einer wässrigen Auf-  
schlämmung gebildet ist, die zwischen ca. 1,5 bis  
4,0 Gew.-% Kollagenfibrillen und zwischen ca. 6 und 10  
Gew.-% Weichmacher enthält.

15

20

25

30

35



PATENTANWÄLTE

DIPL.-ING. H. WEICKMANN, DIPL.-PHYS. DR. K. FINCKE  
DIPL.-ING. F. A. WEICKMANN, DIPL.-CHEM. B. HUBER  
DR.-ING. H. LISKA, DIPL.-PHYS. DR. J. PRECHTEL

---

.5-

8000 MÜNCHEN 86  
POSTFACH 860 820  
MOHLSTRASSE 22  
TELEFON (089) 98 03 52  
TELEX 5 22 621  
TELEGRAMM PATENTWEICKMANN MÜNCHEN

3503126

MEADOX MEDICALS, INC.  
103 Bauer Drive  
Oakland, New Jersey 07436  
U S A

---

Arzneimittel abgebender kollagenbeschichteter  
synthetischer Gefäßersatz

---

Die Erfindung betrifft einen synthetischen Gefäßersatz,  
und insbesondere einen einen Arzneimittelwirkstoff abgeben-  
den, blutdichten, kollagenbeschichteten synthetischen  
Gefäßersatz, der eine Vorgerinnung nicht notwendig macht  
05 und der als Reservoir für eine anhaltende Freigabe von  
Arzneimittelwirkstoff nach der Implantation wirkt.

Der Ersatz von Segmenten von menschlichen Blutgefäßen durch  
synthetischen Gefäßersatz ist in der Fachwelt allgemein an-  
10 erkannt. Synthetischer Gefäßersatz kann eine Vielzahl von  
Konfigurationen besitzen und aus einer Vielzahl von  
Materialien gebildet werden. Unter den anerkannten und  
mit Erfolg verwendeten Gefäßersatzimplantaten sind solche,  
die aus einem biologisch verträglichen Material gebildet  
15 sind, das ein offenes Lumen behält, um einen Blutdurchfluß

1 durch den synthetischen Gefäßersatz nach der Implantation  
zu ermöglichen. Der Gefäßersatz kann aus biologisch ver-  
träglichen Fasern, wie z.B. Dacron und Teflon, hergestellt  
werden, er kann gewirkt (knitted) oder gewebt sein, und  
5 er kann aus einem einfasrigen Garn, mehrfasrigen Garn oder  
einem Stapelgarn gebildet sein.

Ein wichtiger Faktor für die Auswahl eines bestimmten Ge-  
fäßersatzträgers (Substrats) ist die Porosität der Wand,  
10 aus der der Träger gebildet ist. Porosität ist wichtig,  
weil sie die Tendenz zur Blutung während und nach der  
Implantation und das Einwachsen von Gewebe in die Wand  
des Gefäßersatzes reguliert. Es ist wünschenswert, daß  
der Gefäßersatzträger ausreichend blutdicht ist, um den  
15 Verlust von Blut während der Implantation zu verhindern,  
aber die Struktur muß ausreichend porös sein, um ein Ein-  
wachsen von Fibroblasten und glatten Muskelzellen zu er-  
möglichen, um den Ersatz an das Wirtsgewebe anzuschließen.  
Ein synthetischer Gefäßersatz der Art, wie er in den US-Pa-  
20 tetenten Nr. 3 805 301 und Nr. 4 047 252 der Anmelderin  
der vorliegenden Anmeldung beschrieben wird, sind ge-  
streckte flexible röhrenförmige Körper, die aus einem Garn,  
wie z.B. Dacron, gebildet sind. Im früheren Patent ist der  
Gefäßersatz ein kettengewirktes Rohr und im späteren Patent  
25 ist er ein synthetischer Doppelvelour-Gefäßersatz, der  
unter dem Warenzeichen Microvel vertrieben wird. Diese  
Arten von Gefäßersatz haben ausreichend poröse Strukturen,  
um das Einwachsen von Wirtsgewebe zu ermöglichen.

30 Das allgemeine Verfahren zur Implantation umfaßt die Stufe  
der Vorgerinnung, in der der Ersatz in das Blut des Patienten  
eingetaucht wird und während einer Zeitperiode stehengelassen  
wird, die ausreicht, um die Gerinnung zu bewirken.  
Nach der Vorgerinnung tritt keine Blutung auf, wenn der  
35 Ersatz implantiert wird und das Einwachsen von Gewebe wird  
nicht verhindert. Eine Infektion des Gefäßersatzes ist

1 eine sehr ernste Komplikation und tritt im Durchschnitt  
bei 2 % von Prothesenersatz ein. Sie ist mit einem hohen  
Risiko von Gliedmaßenverlust verbunden und die Sterblich-  
keit des Patienten kann abhängig von der Lokalisierung des  
5 Gefäßersatzes bis zu 75 % betragen. Während die Infektion  
normalerweise bald nach dem Eingriff ersichtlich ist, kann  
die Zeit, die zu ernsthafteren Folgen führt, länger sein.

Ein absorbierbarer durch Kollagen verstärkter Gefäßersatz  
10 wird im US-Patent Nr. 3 272 204 vorgeschlagen, worin das  
Kollagen aus den tiefen Beugesehnen von Rindern erhalten  
wird. Eine weitere verstärkte Gefäßprothese wird im US-  
Patent Nr. 3 479 670 beschrieben, die eine offenmaschige  
zylinderförmige Röhre enthält, die mit einer äußeren  
15 schraubenförmigen Umhüllung aus verschmolzenen Polypropylen-  
Monofasern versehen ist, die mit Kollagenfibrillen gefüllt  
sind, um die Prothese gegenüber Bakterien und Fluiden un-  
durchlässig zu machen. Die verwendeten Kollagenfibrillen  
sind die gleichen, wie sie im Patent Nr. 3 272 204 beschrie-  
20 ben werden.

Der im Stand der Technik vorgeschlagene synthetische Gefäß-  
ersatz soll sich für viele Anwendungen eignen. Es ist  
jedoch wünschenswert, einen flexiblen Gefäßersatz bereit-  
25 zustellen, der eine Porosität von Null besitzt, der das  
Einwachsen von Wirtsgewebe ermöglicht und der als Reservoir  
für Arzneimittelwirkstoffe dient, die nach der Implantation  
langsam aus der Oberfläche des Ersatzes freigesetzt werden.

30 Erfindungsgemäß wird ein kollagenbeschichteter synthetischer  
Gefäßersatz bereitgestellt, der ein Reservoir für die lang-  
same Freigabe von Arzneimittelwirkstoffen nach der Implan-  
tation vorsieht. Die Kollagenfibrillen der Beschichtung  
sind mit einem Arzneimittelwirkstoff, wie z.B. antibakteriell-  
35 len Wirkstoffen, antithrombotischen Wirkstoffen und anti-  
viralen Wirkstoffen gegen eine Infektion des Gefäßersatzes,

1 komplex gebunden.

Der poröse Gefäßersatzträger kann ein röhrenförmiger Gefäß-  
ersatzträger sein, der aus Dacronmaterial gebildet ist, und  
5 gewebt oder gewirkt sein kann. Die Kollagenquelle ist  
eine wässrige Fibrillendispersion hoher Reinheit, die  
einen Weichmacher enthält und auf den Träger durch Einmas-  
sieren appliziert wird, um mindestens die gesamte innere  
Oberfläche zu bedecken, um einen flexiblen Gefäßersatz mit  
10 guter Handhabbarkeit zu ergeben. Nach wiederholten Be-  
schichtungs- und Trocknungsapplikationen wird das Kollagen  
durch Inkontaktbringen mit Formaldehyddampf vernetzt.

Aufgabe der Erfindung ist deshalb die Bereitstellung eines  
15 verbesserten synthetischen Gefäßersatzes.

Weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines  
verbesserten kollagenbeschichteten synthetischen Gefäßersatzes.

20 Weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines  
verbesserten kollagenbeschichteten synthetischen Gefäßersatzes,  
in dem das Kollagen als Reservoir für die langsame Freiset-  
zung von Arzneimitteln nach der Implantation dient.

25 Weiters ist eine andere Aufgabe der Erfindung die Bereit-  
stellung eines verbesserten Verfahrens zur Beschichtung  
eines synthetischen Gefäßersatzes mit Kollagen, um den  
Ersatz blutdicht zu machen und um als Reservoir für die  
langsame Freigabe eines Arzneimittels nach der Implantation  
30 zu dienen.

Diese Aufgabenstellungen werden mit dem Gegenstand der Er-  
findung gemäß den Patentansprüchen gelöst.

35 Weitere Aufgabenstellungen, deren erfindungsgemäße Lösung  
und die dadurch erzielten Vorteile sind zum Teil offen-

1 sichtlich und zum Teil aus der Beschreibung ableitbar.

Die Erfindung umfaßt auch die Gegenstände mit den Merkmalen, Eigenschaften und Elementzuordnungen, und die verschiedenen  
5 Stufen und die Zuordnung einer oder mehrerer dieser Stufen im Hinblick auf jede andere, wie sie in der folgenden detaillierten Beschreibung beispielhaft veranschaulicht werden.

10 Für ein besseres Verstehen der Erfindung wird auf die folgende Beschreibung in Verbindung mit den anliegenden Zeichnungen Bezug genommen, in denen bedeuten:

Fig. 1 einen teilweisen Querschnitt eines kollagenbe-  
15 schichteten synthetischen Gefäßersatzes gemäß der Erfindung;

Fig. 2 einen teilweisen Querschnitt eines verzweigten  
20 röhrenförmigen Gefäßersatzes, der in Fig. 1 angegebenen Art;

Fig. 3 ein Diagramm, das die anhaltende Freisetzung von  
Tetrazyklin aus einer Kollagenaufschlämmung  
in Kaninchen veranschaulicht;  
25

Fig. 4 ein Diagramm, das die anhaltende Freisetzung von  
Tetrazyklin bei unterschiedlicher Kollagengel-  
konzentration veranschaulicht; und

30 Fig. 5 ein Diagramm, das die anhaltende Freisetzung von Tetrazyklin in einem Kollagengel bei verschiedenen Konzentrationen und Dosierungen veranschaulicht.

35 Ein erfindungsgemäß aufgebauter und angeordneter synthetischer Gefäßersatz 10 ist in Fig. 1 veranschaulicht. Der

1 Ersatz 10 enthält einen röhrenförmigen Substratteil 12,  
der aus einem biologisch verträglichen faserförmigen  
synthetischen Material gebildet wird, vorzugsweise einem  
Polyäthylenterephthalat, wie z.B. Dacron. Das Substrat 12  
5 ist ein poröses kettengewirktes Dacronmaterial mit einer  
inneren und äußeren Velouroberfläche derart, wie sie im  
US-Patent Nr. 4 047 252 beschrieben wird. Obgleich der  
rohrförmige Teil 12 aus Dacron gebildet ist, kann jedes  
bioverträgliche faserförmige Material für das Substrat  
10 verwendet werden, unter der Voraussetzung, daß es in eine  
poröse Struktur verarbeitet werden kann, die das Einwachsen  
von Gewebe ermöglicht und ein offenes Lumen für den Blut-  
fluß beibehält.

15 Die innere Oberfläche des rohrförmigen Teils 12 ist mit  
einem Kollagenüberzug 16 beschichtet. Der Kollagenüberzug  
16 wird aus einer Reihe von mindestens drei Schichten von  
applizierten Kollagenfibrillen gebildet. Die Fig. 2 zeigt  
einen gegabelten kollagenbeschichteten Gefäßersatz 20. Der  
20 Ersatz 20 enthält einen röhrenförmigen Hauptteil 22 und  
zwei Verzweigungen 24. Der röhrenförmige Hauptteil 22 und  
die gegabelten Teile 24 werden aus einem gewirkten Dacron-  
substrat 26 gebildet. Die innere Oberfläche des Trägers  
26 ist mit einer Kollagenbeschichtung 28 beschichtet, die  
25 auch aus mindestens drei Schichten von Kollagenfibrillen  
besteht.

Poröse Gefäßersatzsubstrate, die sich für die erfindungsge-  
mäßige Verwendung eignen, werden vorzugsweise aus Dacron-  
30 Multifilamentfasern durch Wirk- oder Webverfahren, wie  
sie im allgemeinen zur Herstellung dieser Produkte ver-  
wendet werden, hergestellt. Im allgemeinen beträgt die  
Porosität der Dacronsubstrate ca. 2.000 bis 3.000 ml/min-cm<sup>2</sup>  
(gereinigtes Wasser bei 120 mm Quecksilber). Die innere Be-  
35 schichtung aus vernetztem Kollagen wird durch Füllen eines  
rohrförmigen Substrates mit einer Aufschlammung aus Kolla-

- 1 genfibrillen und Weichmacher appliziert, manuell einmassiert, der Überschuß entfernt und die abgeschiedene Dispersion trocknen gelassen. Nach der letzten Applikation wird die Kollagenbeschichtung durch Inkontaktbringen mit Formaldehyd-  
5 dampf vernetzt, luftgetrocknet und dann vakuumgetrocknet, um Überschußfeuchtigkeit und Überschußformaldehyd zu entfernen. Der erfindungsgemäße beschichtete Gefäßersatz hat im wesentlichen eine Porosität von Null.
- 10 Die folgenden Beispiele veranschaulichen das Verfahren zur Herstellung von gereinigtem Kollagen aus Rinderhaut und von erfindungsgemäßem beschichtetem Gefäßersatz. Die Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie darauf zu beschränken.
- 15

#### Beispiel 1

- Frische Kalbshäute wurden mechanisch von jungen Kälbern,  
20 Föten und Totgeborenen abgezogen und in einem rotierenden Gefäß mit kaltem fließenden Wasser gewaschen bis das Wasser frei von Oberflächenschmutz, Blut und/oder Gewebeteilen war. Die Unterhaut (Subcutis) wurde mechanisch gereinigt, um verunreinigende Gewebeteile zu entfernen, wie  
25 z.B. Fett und Blutgefäße. Danach wurden die Häute in longitudinaler Richtung in Streifen von ca. 12 cm Breite geschnitten und in ein hölzernes oder plastisches Gefäß gegeben, wie es allgemein in der Lederindustrie verwendet wird.
- 30
- Die Häute wurden unter Verwendung einer 1 M  $\text{Ca(OH)}_2$ -Spüllösung 25 Stunden lang enthaart. Alternativ kann die Haut durch mechanische Mittel oder durch eine Kombination von chemischen und mechanischen Mitteln enthaart werden. Nach  
35 dem Enthaaren werden die Häute in kleine Stücke von ca. 2,54 x 2,54 cm (1" x 1") geschnitten und mit kaltem Wasser gewaschen.

- 1 Nach dem Waschen wurden 150 kg der Rinderhaut in ein Gefäß gegeben, das 260 l Wasser, 2 l NaOH (50 %) und 0,4 l  $H_2O_2$  (35 %) enthielt. Die Komponenten wurden langsam 12 bis 15 Stunden lang bei 4°C vermischt und mit
- 5 einem Überschuß von Leitungswasser 30 min lang gewaschen, um teilweise gereinigte Häute zu ergeben. Die teilweise gereinigten Häute wurden in einer Lösung von 260 l Wasser, 1,2 l NaOH (50 %) und 1,4 kg CaO 5 min lang unter langsamer Vermischung behandelt. Diese Behandlung wurde zwei Mal am
- 10 Tag 25 Tage lang fortgesetzt. Nach dieser Behandlung wurde die Lösung dekantiert und verworfen, und die Häute wurden mit einem Überschuß an Leitungswasser 90 min lang unter konstantem Rühren gewaschen.
- 15 Die Häute wurden durch Behandlung mit 14 kg HCl (35 %) und 70 l Wasser angesäuert, wobei die Häute kräftig gerührt worden. Der Säure wurde es gestattet, die Häute ca. 6 Stunden lang zu durchdringen. Nach der Ansäuerung wurden die Häute in einem Überschuß an Leitungswasser ca.
- 20 4 Stunden lang gewaschen, bis ein pH-Wert von 5,0 erreicht wurde. Der pH-Wert der Häute wurde dann unter Verwendung von Essigsäure, die 0,5 % Konservierungsmittel enthielt, wieder auf einen pH-Wert von 3,3 bis 3,4 eingestellt.
- 25 Die gereinigten Häute wurden dann durch eine Fleischmahlmaschine hindurchgeführt und unter Druck durch eine Serie von Filtersieben mit konstant abnehmender Maschengröße extrudiert. Das Endprodukt war eine weiße homogene gleichförmige Paste von reinem Kollagen aus Rinderhaut.
- 30 Um dem Gefäßersatz eine geeignete Geschmeidigkeit im trockenen Zustand zu verleihen, wurden zu der Aufschlammung von Kollagen vor der Applikation Weichmacher zugeführt. Geeignete Weichmacher umfassen Glyzerin, Sorbit
- 35 oder andere biologisch annehmbare Weichmacher. In einer Kollagenaufschlammung, die zwischen ca. 0,5 bis 5,0 Gew.-%



- 1 Kollagen enthält, ist der Weichmacher in einer Menge zwischen ca. 4 und 12 Gew.-% vorhanden.

- 5 Eine der wichtigsten Eigenschaften, die erfindungsgemäß durch Beschichtung eines synthetischen Gefäßersatzes mit Kollagenfibrillen erhalten wird, ist die Verringerung der Porosität des porösen Substrates auf ca. Null. Die Porosität von 20 zufällig ausgewählten unbeschichteten synthetischen Microvel-Gefäßersatzten aus Dacron wies  
10 eine mittlere Porosität gegenüber gereinigtem Wasser von 1796 ml/min-cm<sup>2</sup> bei 120 mm Quecksilber mit einer Standardabweichung von 130 auf. Nach Applikation mehrerer Kollagenbeschichtungen wurde die Porosität auf Null verringert. Die folgenden Beispiele veranschaulichen das Verfahren  
15 zur Beschichtung der Gefäßersatzsubstrate.

#### Beispiel 2

- 20 Eine 50 ccm Injektionsspritze wird mit einer wässrigen Aufschlämmung von 2 % gereinigtem, gemäß Beispiel 1 hergestellten Kollagen aus Rinderhaut gefüllt. Die Kollagenaufschlämmung enthält 8 % Glyzerin, 17 % Äthanol und den Rest Wasser, und besitzt eine Viskosität von  
25 30 ba.s (30.000 cps). Die Spritze wird in ein Ende eines Meadox Medical-Microvel-Gefäßersatzes aus dacron von 8 mm Durchmesser und ca. 12 cm Länge eingeführt. Die Aufschlämmung wird in das Lumen des Microvel-Gefäßersatzes injiziert und manuell einmassiert, um die ge-  
30 samte innere Oberfläche mit der Kollagenaufschlämmung zu bedecken. Ein Überschuß an Kollagenaufschlämmung wird durch eines der offenen Enden entfernt. Der Gefäßersatz wird ca. 1/2 Stunde lang bei Raumtemperatur trocknen gelassen. Die Beschichtungs- und Trocknungs-  
35 stufen werden drei Mal wiederholt.

- 1 Nach der vierten Beschichtungsapplikation wurde der Kollagenüberzug durch 5 min langes Inkontaktbringen mit Formaldehyddampf vernetzt. Der vernetzte Gefäßersatz wurde dann 15 min lang an der Luft getrocknet, dann 24 Stunden  
5 lang im Vakuum getrocknet, um Feuchtigkeit und Überschuß an Formaldehyd zu entfernen.

### Beispiel 3

10

Die Blutdichtheit eines mit Kollagen beschichteten gemäß Beispiel 2 hergestellten Gefäßersatzes wurde wie folgt getestet: Ein Microvel-Gefäßersatz von 8 mm x 12 cm wurde an einen Blutbehälter bei einem Druck von 120 mm Quecksilber, entsprechend der Höhe des Behälters, angeschlossen. Durch den Gefäßersatz wurde mit Heparin stabilisiertes Blut durchgeleitet und das durch den Gefäßersatz gesammelte Blut bestimmt und in ml pro min-cm<sup>2</sup> ausgedrückt. Die Porosität von fünf Durchläufen wurde mit  
15 0,04, 0,0, 0,0, 0,04 und 0,03 bestimmt. Dies bedeutet eine mittlere Porosität von 0,022 ml/min-cm<sup>2</sup>, was als Null betrachtet wird, weil dieser Wert innerhalb der experimentellen Fehlergrenze des Experimentes liegt.

20

25 Um dieses Ergebnis mit dem Blutverlust bei einem unbeschichteten Microvel-Gefäßersatz zu vergleichen, wurde das Experiment unter Verwendung eines unbeschichteten Ersatzes wiederholt. Die mittlere Porosität betrug 36 ml/min-cm<sup>2</sup>.

30

Die antimikrobielle Wirkung eines kollagenbeschichteten Gefäßersatzmaterial, das gemäß der Erfindung hergestellt wurde, wird im folgenden gezeigt:

35

1 Beispiel 4

Die Porosität eines kollagenbeschichteten Gefäßersatz-  
materials wird nach drei Beschichtungen auf weniger als  
5 ca. 1 % eines unbeschichteten Ersatzes verringert. Ein  
Standard-Wasserporositätstest, der zur Messung der  
Wasserporosität eines Ersatzes verwendet wird, ist der  
folgende: Eine Wassersäule, die einem Druck von 120 mm  
Quecksilber entspricht, wird eine Minute lang durch eine  
10 0,5 cm<sup>2</sup>-Öffnung, oberhalb der sich eine Probe des Ersatzes  
befindet, hindurchfließen gelassen. Die gesammelte Was-  
sermenge wurde gemessen. Es wurden die ml Wasser, die  
pro Minute pro cm<sup>2</sup> gesammelt wurden, berechnet. Für  
jede Probe wurden mehrere Ablesungen durchgeführt. Die  
15 Porosität war die folgende:

$$\text{Porosität} = \text{ml/min/cm}^2$$

Die Wasserporosität eines Microvel-Gefäßersatzmaterials  
20 betrug ca. 1.900 ml/min/cm<sup>2</sup>. Die Porosität nach der Be-  
schichtung war folgende:

	<u>Zahl der Beschichtungen</u>	<u>Porosität</u>
25	0	1.900
	1	266
	2	146
	3	14
	4	5
	5	2,2
30	6	0

In jedem Fall war die Kollagenbeschichtung eine von  
Rinderhaut abgeleitete plastifizierte Aufschlammung,  
35 die gemäß der im Beispiel 2 beschriebenen Zusammenset-  
zung hergestellt wurde. Aufgrund dieser Ergebnisse ist

- 1 es bevorzugt, eine Kollagenbeschichtung von mindestens  
drei oder vier Fibrill-Schichten aufzubringen, und ins-  
besondere von vier oder fünf Schichten, wobei zwischen  
jeder Applikation eine Trocknung liegt, und zur Fixie-  
5 rung des Überzuges auf dem Substrat vernetzt wird.

- Erfindungsgemäß wird jede Schicht des auf einem porösen  
Substrat applizierten Kollagenüberzuges und zumindest die  
letzten zwei Schichten chemisch modifiziert, um einen  
10 Wirkstoff oder ein antithrombisches Mittel einzubauen,  
wie z.B. Heparin, um einer Infektion vorzubeugen und  
um eine Gerinnung entlang der inneren Oberfläche der  
Prothese zu verhindern. Wie angegeben kann das Kollagen  
mit einer Vielzahl von Arzneimittelwirkstoffen kompliziert  
15 sein, wie z.B. mit antibakteriellen Mitteln, antimikrobiel-  
len Mitteln oder fungiziden Mitteln, um eine Gefäßersatz-  
Infektion zu verhindern. Typische antibakterielle Wirkstof-  
fe, die verwendet werden können, umfassen Oxacillin,  
Gentamicin, Tetracyclin, Cephalosporin und dergleichen,  
20 die mit den Kollagenfibrillen vor der Applikation auf  
das Gefäßersatzsubstrat komplexiert sein können.

- Zusätzlich zur verminderten Porosität zeigen erfindungs-  
gemäße mit Kollagen beschichtete Gefäßersatz eine verrin-  
25 gerte Thrombogenizität (Blutgerinnungsneigung) vergli-  
chen mit einem unbeschichteten Gefäßersatz.

#### Beispiel 5

- 30 Eine homogene Aufschlammung von gemäß Beispiel 1 herge-  
stelltem Kollagen aus Rinderhaut wurde hergestellt, die  
1 % Kollagen aus Rinderhaut, 8 % Glyzerin, 17 % Äthanol  
und als Rest Wasser erhielt. Ceclor, ein Cephalosporin-  
35 Antibiotikum von Eli Lilly and Company, daß das Wachstum  
von Staphylococcus aureus und Escherichia coli inhibiert,  
wurde mit einer Konzentration von 20 mg/ml in die Auf-

- 1 schlämmung eingemischt. Die Ceclor enthaltende Kollagen-  
aufschlämmung wurde unter Massieren auf beide Seiten  
eines Doppalvelour-Dacron-Gewebes aufgebracht, wobei zwi-  
schen den Beschichtungen halbstündige Trockenperioden  
5 lagen. Die Beschichtung ergab 3,1 mg zugefügtes Kollagen/cm<sup>2</sup>.

Als Kontrolle wurde ein Doppalvelour-Dacron-Gewebe mit  
der gleichen Kollagenaufschlämmung, aber unter Weglassung  
des Ceclor-Antibiotikums, imprägniert. Diese Kontrollpro-  
10 be besaß eine Beschichtung von 4,1 mg Kollagen /cm<sup>2</sup>.

Beide Stücke des beschichteten Gewebes wurden 1 min lang  
in eine 4 %ige Formaldehyd und 10 %ige Glyzerinlösung  
eingetaucht, im Vakuum 64 Stunden lang getrocknet und  
15 unter Verwendung von Gammastrahlung sterilisiert.

Die antimikrobielle Aktivität des mit Kollagen beschichte-  
ten Dacron-Gefäßersatz-Gewebes, das mit Ceclor imprägniert  
war, wurde in einem Agar-Diffusionsversuch bestimmt. Ge-  
20 webemuster von 1 cm<sup>2</sup> wurden auf innokulierte Agarober-  
flächen gegeben, wobei sich Wachstumshemmzonen ergaben,  
was anzeigte, daß das Antibiotikum gegen S. aureus (34 mm  
Hemmzone) und E. coli (20 mm Hemmzone) aktiv war. Das  
unbehandelte kollagenbeschichtete Kontrollgefäßersatz-  
25 material zeigte keine antimikrobielle Wirkung. Die Ergeb-  
nisse sind in den folgenden Tabellen I und II zusammen-  
gestellt.

TABELLE I

30 Behandeltes kollagenbeschichtetes Gewebe

	<u>Platte 1</u>	<u>Platte 2</u>	<u>Platte 3</u>	<u>x<sub>3</sub></u>
<u>S. aureus</u>	36 mm	31 mm	35 mm	34 mm
35 <u>E. coli</u>	33 mm	28 mm	27 mm	29 mm

1

TABELLE IIUnbehandeltes mit Kollagen beschichtetes Gewebe

5	<u>Platte 1</u>	<u>Platte 2</u>	<u>Platte 3</u>	<u>x<sub>3</sub></u>
	<u>S. aureus</u>	0	0	0
	<u>E. coli</u>	0	0	0

10

Beispiel 6

Eine gemäß Beispiel 1 hergestellte Kollagenaufschlämmung,  
 die 13,2 % Kollagenprotein (bestimmt durch seinen Hydroxy-  
 15 prolin-Gehalt) enthielt, wurde in einem Verhältnis 1:3  
 mit Wasser (W) gemischt, um ein 3,3 Gew.-%iges homogenes  
 Kollagengel (G) zu ergeben. Der pH-Wert des Kollagengels  
 wurde auf 3,8 eingestellt und 20 mg Tetracyclin (TC)  
 pro ml Gel zugegeben. Kurz vor der Injektion in zwei  
 20 Kaninchen wurde der Kollagengel-Tetracyclin-Komplex mit  
 Glutaraldehyd (0,3 ml 3 % Glutaraldehyd pro ml Gel) ver-  
 mischt und durch 18 Gage-Nadeln in die Subcutis injiziert.  
 Als Kontrolle wurden zwei Kaninchen mit einer ähnlichen  
 Dosis von Tetracyclin und Wasser (20 mg TC/ml Wasser/kg  
 25 Körpergewicht) injiziert.

Um die Geschwindigkeit der Tetracyclinfreisetzung aus  
 der injizierten Stelle zu untersuchen, wurde in verschie-  
 denen Zeitintervallen Blut aus der Ohrvene des Kaninchens  
 30 entnommen. Der Gehalt an TC im Blut wurde gemäß dem Ver-  
 fahren von Wilson, et al. (Clin. Chem. Acta., 36, 260,  
 1972) bestimmt. Die Ergebnisse der TC-Analyse im Blut aller  
 vier Kaninchen, das innerhalb von 2 Stunden bis 4 Tagen  
 nach der Injektion gesammelt wurde, sind in Fig. 3 darge-  
 stellt.

35

- 1 Fig. 3 zeigt, daß nach Injektion von TC in Wasser der Wirk-  
stoff im Serum sein Maximum innerhalb von zwei Stunden  
erreicht, wie dies durch die Kurve A gezeigt wird. Nach  
11 Stunden ist TC nicht mehr länger bestimmbar. Wenn  
5 Tetracyclin in einem Kollagengel, das mit Glutaraldehyd  
(10G + 30W) vernetzt war, verabreicht wurde, blieb der  
TC-Spiegel im Serum während ca. 6 Tagen stabil, wie dies  
durch Kurve B gezeigt wird. Die Administration von TC  
im Kollagengel verlängert deshalb die wirksame Freisetzung  
10 des Wirkstoffes um das 25-fache, verglichen mit einer  
Injektion in einem Medium, das nur aus Wasser besteht.

#### Beispiel 7

15

- Der im Beispiel 6 beschriebene Test wurde wiederholt, wo-  
bei für die Injektion ein Kollagengel mit zwei verschiedenen  
Konzentrationen verwendet wurde. Zusätzlich betrug der  
Tetracyclingehalt 30 mg Oxytetracyclin (OTC)/ml Gel/kg  
20 Körpergewicht bei einer Dosis von 1 ml/kg Körpergewicht,  
d.h. 50 % mehr Tetracyclin pro Dosis als im Beispiel 6.  
Die durch Fig. 4 veranschaulichten Ergebnisse zeigen, daß  
die Konzentration von Kollagen im Gel die Geschwindigkeit  
der OTC-Freisetzung aus der Kollagenmatrix beeinflusst. Je  
25 dichter das Kollagengel ist, umso langsamer ist die Frei-  
setzung des Wirkstoffs. In diesem Beispiel wurde die Genetik  
der OTC-Freisetzung für eine Gesamtzahl von 124 Studnen nach  
Injektion des Testkomplexes in die Subcutis einer Gesamt-  
zahl von sechs Kaninchen untersucht.

30

- In Fig. 4 zeigt die Kurve A, daß OTC in Wasser sein Maximum  
im Serum kurz nach der Injektion erreicht, und nach 18 oder  
20 Stunden nicht mehr bestimmbar ist. Die Kurve B zeigt  
OTC-Serumkonzentrationen für mit einer Kollagenmatrix komplexier-  
35 tes OTC bei einem Gewichtsverhältnis von Gelkomplex zu Was-  
ser von 1:20, und Kurve C von 3:20. Die Freisetzung des OTC

1 ist für das weniger konzentrierte Gel der Kurve B schneller.

Beispiel 8

5

Ein 3 % Kollagen, gemessen als Trockensubstanz, enthalten-  
des Kollagengel wurde mit Tetracyclin vermischt, um zwei  
Konzentrationen zu ergeben, nämlich (A) 50 mg TC/ml und  
(B) 100 mg TC/ml Gel. Nach Mischen mit 0,3 ml 3 %igen

10 Glutaraldehyd (Gl) pro ml Gel (G) wurde der Komplex A in  
einer Dosis von 2 ml/kg Körpergewicht und der Komplex B  
in einer Dosis von 1 ml/kg injiziert. Die Plasmaspiegel-  
konzentrationen von TC in mg/ml werden in den Kurven  
A und B der Fig. 5 gezeigt. Komplex A wurde auch in einer  
15 Dosis von 1 ml/kg injiziert und durch die Kurve C in Fig. 5  
dargestellt. Die tatsächlichen Plasmagehalte von Tetra-  
cyclin während eines Zeitraums von bis zu 5 Tagen nach  
Injektion zeigt die Fig. 5.

20 Die Ergebnisse der Fig. 5 zeigen, daß sowohl die tatsächliche  
Konzentration an Tetracyclin als auch die Oberflächengeometrie  
des Implantats die Menge der Wirkstoff-Freisetzung aus dem  
Gel und den Tetracyclinspiegel im Plasma beeinflussen.

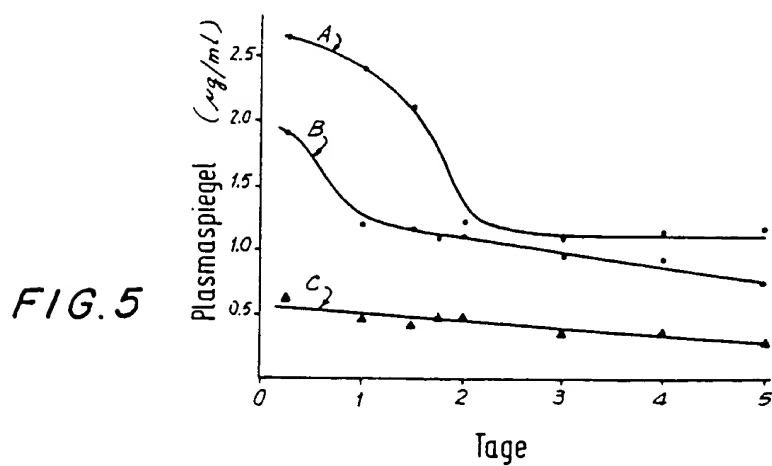
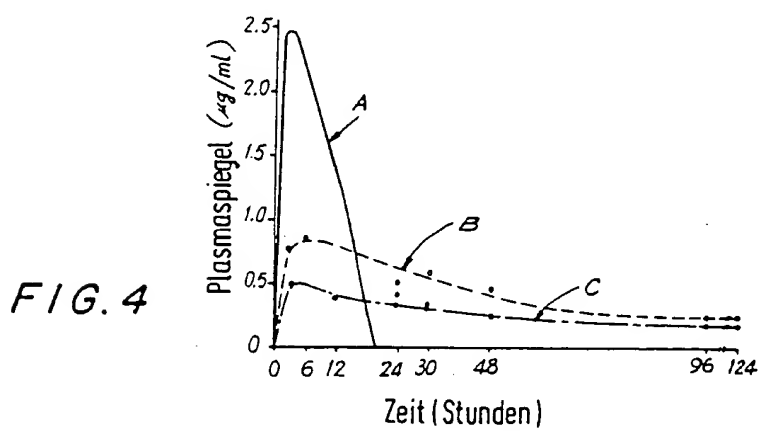
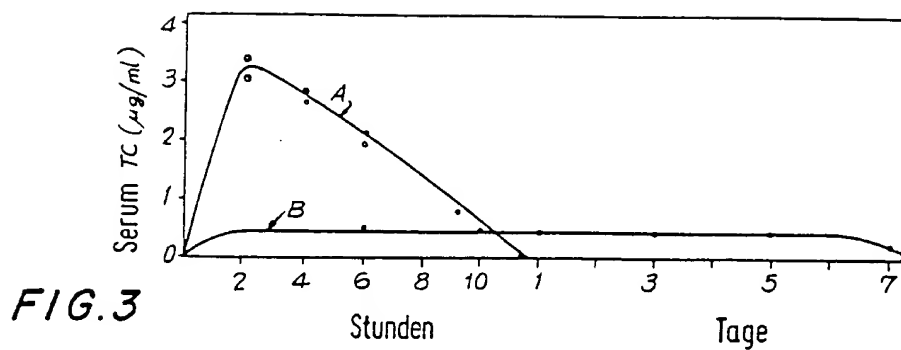
25 In der Beschreibung und den Ansprüchen in der Einzahl ange-  
gebene Bestandteile oder Verbindungen sind nicht darauf  
beschränkt, sondern umfassen auch im erfindungsgemäßen  
Rahmen stehende Mischungen dieser Bestandteile.

30

35



- 21 -  
- Leerseite -



NACHGERICHT

23.  
3503126

Nummer:  
Int. Cl.<sup>3</sup>:  
Anmeldetag:  
Offenlegungstag:

20. März 1985 1/2

35 03 126  
A 61 L 27/00  
30. Januar 1985  
1. August 1985

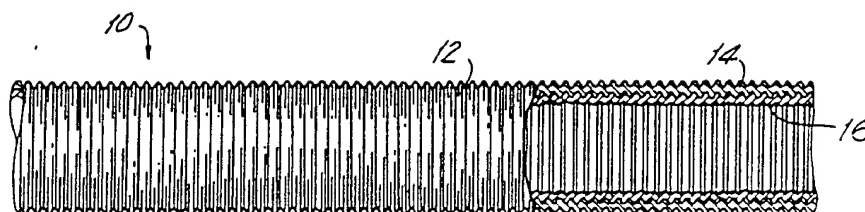


FIG. 1

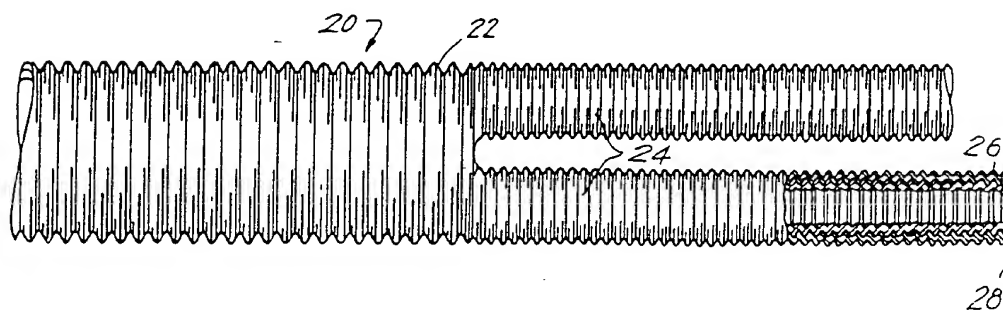


FIG. 2